Experimentelle Untersuchungen über das Gestagen 11–Methylethinodioldiacetat

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Hans Jürgen Schöner

Saarbrücken
1973

Aus der Frauenklinik der Universität des Saarlandes
Homburg/Saar
Direktor: Professor Dr. med. H. LIMBURG

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS GESTAGEN 11-METHYLETHINODIOLDIACETAT

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1973

vorgelegt von
Hans Jürgen Schöner
geb. am 1o. 1o. 1944 in Dillingen/Saar

DEKAN: Professor Dr. med. H. KULENKAMPFF
REFERENT: Professor Dr. med. W. RINDT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündlicher Promotionstermin am 29. 6. 1973

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALT

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	THEMASTELLUNG	13
III.	ERFAHRUNGEN DER HERSTELLERFIRMA	14
IV.	UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK	2o
	Hormonanalysen	21
	1. Gesamtgonadotropinbestimmung im Harn	21
	2. Modifizierte Bestimmung der 17-Hydroxyketole im Plasma (KORNEL)	22
	3. Modifizierte Bestimmung der 17-Ketosteroide im Plasma (TREIBER)	24
	4. Bestimmung der Gesamtöstrogene im Plasma (ITTRICH)	25
V.	ERGEBNISSE	26
VI.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	35
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	39
VIII.	LITERATUR	4o

I. EINLEITUNG

Kontrazeptive Methoden sind aus 2 Gründen von besonderem Interesse:

1. Geburtenkontrolle zur Vermeidung einer Bevölkerungsexplosion und
2. Individuelle Familienplanung.

Eine rationelle und für jedermann zugängliche Möglichkeit der Familienplanung wurde von PINCUS und seinen Mitarbeitern durch die wissenschaftliche und experimentelle Untersuchung von hormonellen Ovulationshemmern geschaffen. Diese erstmals praktizierte Methode der oralen Kontrazeption sieht eine 20tägige Tabletteneinnahme einer Östrogen-Gestagen-Kombination, beginnend mit dem 2. Zyklustag, vor. Nach Absetzen der Therapie wird die Abbruchblutung abgewartet und dann erneut am 5. Zyklustag mit der Therapie begonnen. Um Einnahmefehler und mögliche Frühovulationen bei dieser Einphasenmethode auszuschalten, wendet man heute einen gestrafften Einnahmemodus an: Der Beginn der Tabletteneinnahme wird auf den 28. Tag festgelegt, unabhängig von der Abbruchblutung. Das in seiner Länge unterschiedliche therapiefreie Intervall, bedingt durch die Variationen in der Länge der Therapiephase, kann dabei durch eine Placebomedikation überbrückt werden (15, 25, 26).

Um unter der Medikation von oralen Ovulationshemmern dem physiologischen Zyklus ziemlich nahezukommen, entwickelten GOLDZIEHER u. Mitarb. die Zweiphasen- oder Sequentialmethode. Dabei wird während der ersten Zyklusphase nur ein Östrogenpräparat und in der zweiten Phase eine Östrogen-Gestagen-Kombination verabreicht.

Um die unter diesen beiden Therapieformen auftretenden, durch die Östrogenkomponente bedingten Nebenerscheinungen auszuschalten, versuchte man,eine Antikonzeption durch kontinuierliche Verabreichung kleiner Gestagendosen zu erreichen. Bei dieser Therapieform (Minipille) wird, unabhängig vom Blutungsgeschehen, eine kontinuierliche Behandlung mit einem niedrig dosierten,oral wirksamen Gestagenpräparat durchgeführt.

Um die tägliche Tabletteneinnahme und gleichzeitig die Rate der Einnahmefehler zu verringern, entwickelte man mit Quinestrol eine "Einmal im Monat Pille". Die Einnahme dieser "Einmal im Monat Pille" erfolgt am 25. Zyklustag. Eine weitere Langzeitantikonzeption ist durch das Depotpräparat Medroxyprogesteronazetat, das als Einzeldosis von 2oo - 1ooo mg intramuskulär injiziert wird, gegeben. Der antikonzeptionelle Schutz soll dabei nach Beobachtungen von ZANATRU u. Mitarb. 1o bis 11 Monate betragen (17, 39).

Gonadotropinsekretion

Unter der Therapie mit Einphasenpräparaten (z.B. 2,5 mg Norethinodrel und o,1 mg Mestranol) ist im Gegensatz zum normalen ovulatorischen Zyklus, bei dem radioimmunologisch eine frühe Erhöhung der Serum-FSH sowie ein Mid-Cycle-Peak von LH und FSH vorliegt, keine dieser Peaks nachzuweisen. Diese Art der Kontrazeption wird also hervorgerufen durch eine Bremsung des Zwischenhirn-Hypophysen-Systems. Bei einer niedrig dosierten Sequentialtherapie mit 80 γ Mestranol über 15 Tage und anschließender zusätzlicher Behandlung über 5 Tage mit 3 mg Chlormadinonazetat waren die Ergebnisse sehr unterschiedlich. In einigen Fällen fanden sich zusätzliche LH-Gipfel, jedoch ohne FSH-Erhöhung. Das zeigt, daß die Bremsung des Zwischenhirn-Hypophysen-Systems nicht so stark ist wie bei Einphasenpräparaten, jedoch für eine Ovulationshemmung ausreicht. Bei der niedrig dosierten Gestagentherapie kommt es ebenfalls zu unterschiedlichen Gonadotropinsekretionen. Unter der Medikation von 1 mg Äthinodioldiacetat waren in einem Drittel der Fälle die Mid-Cycle-Peaks von LH erniedrigt. Relativ häufig fanden sich erhöhte LH-Werte sowie zusätzliche LH-Gipfel. Eine teilweise Bremsung der Gonadotropinsekretion ist aber auch hier anzunehmen (1, 34, 37, 39).

Nebenwirkungen

Mit denen im Augenblick im Handel befindlichen Ovulationshemmern ist zwar für die Antikonzeption eine optimale Sicherheit gegeben, jedoch ist es noch nicht möglich, die unter der Therapie mit diesen Präparaten auftretenden Nebenerscheinungen beziehungsweise Schädigungen vollkommen auszuschalten. Diese Nebenerscheinungen treten unterschiedlich auf und sind abhängig von der Dosierung der einzelnen Hormonkomponente und der individuellen Ansprechbarkeit der Patientinnen.

Als sehr nachteilig wird z.B. eine rasche Gewichtszunahme unter der Therapie eines Östrogen-Gestagen-Präparates empfunden. Diese liegt in der durch die Östrogenkomponente bedingten Flüssigkeitsretention begründet. Während der ersten Behandlungszyklen kommt es auch häufig zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen. Man nimmt an, daß es durch die Einnahme von synthetischen Hormonen zu einer verstärkten Labilität vegetativer Regulationszentren im Bereich des Hypothalamus kommt. Die hin und wieder auftretende Müdigkeit ist auf eine sedierende Wirkung von Gestagenmetaboliten zurückzuführen (12, 27).

Genitale Nebenwirkungen

Unter einer Östrogen-Therapie sind Proliferationen am Genitale und an den Brustdrüsen beobachtet worden. Am Endometrium kann es zu einer glandulär-zystischen Hyperplasie, an den Brustdrüsen zur Mastodynie kommen. Dagegen entwikkeln Gestagenpräparate ohne Östrogenpotenz an den Brustdrüsen und an der Cervix eine antiproliferative Wirkung (39).

Nebenwirkung am Endometrium

Die Gestagenkomponente führt während der Transformationsphase am Endometrium zum Stroma-Ödem und zur sogenannten "starren Sekretion". Bei einer Applikation von 14 Tagen oder mehr kann dabei das Bild einer dezidualen Reaktion wie während einer Schwangerschaft auftreten. Eine Langzeittherapie mit Gestagenen provoziert sogar eine Atrophie des Endometriums (39).

Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel

Aus Untersuchungen von DONANY geht hervor, daß Östrogene eine diabetogene Wirkung zeigen. Unter anderem kommt es zu einer Verzögerung der Glucoseresorption nach oraler Glukosebelastung; bei intravenöser Glucosebelastung konnte diese Beobachtung jedoch nicht gemacht werden. Insgesamt müssen östrogenhaltige Präparate bei klinischen, chemischen und latenten Diabetikern als relativ kontraindiziert ange-

sehen werden. Aufgrund der Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel können Kontrazeptiva auch zu einer Änderung des Scheidenmilieus führen, ein Umstand, der zu einer Erhöhung des Auftretens von vaginalen Infektionen, wie z.B. Candida albicans, führen kann. Hingegen wird die Glucosekonzentration im Cervixschleim durch Östrogen-Gestagen-Präparate nicht beeinflußt. Die Steuerung des Glucosegehaltes des Cervixschleimes erfolgt offensichtlich durch eine individuelle Serummucusschranke für Glucose. Mitverantwortlich für den Glucosegehalt des Cervixschleimes sind letztlich auch die Sekrete aus dem cavum uteri (6, 1o, 11).

Leberfunktion

Bei einer gewissen, bereits bestehenden Schädigung der Leber- und Gallenfunktion üben orale Antikonzeptiva auf diese einen negativen Einfluß aus. So hat die Zufuhr von hormonellen Ovulationshemmern nach einem überstandenen cholestatischen Schwangerschaftsikterus fast immer ein Wiederauftreten in der Symptomatik zur Folge. Dies wird durch eine Untersuchung bestätigt, bei der von 82 Patientinnen mit einem cholestatischen Ikterus unter der Einnahme von Kontrazeptiva 36 bereits einen Ikterus oder einen Pruritus während einer vorausgegangenen Schwangerschaft durchgemacht hatten. In diesen Fällen gilt eine Medikation mit oralen Kontrazeptiva als absolut kontraindiziert.

Bei nicht derartig vorbelasteten Patientinnen dagegen erfahren die Leberwerte im allgemeinen keine signifikanten Veränderungen. Vereinzelt wird eine subklinische Cholestase mit Verzögerung der Bromsulfthaleinausscheidung beobachtet (7, 27).

Menses

Bei Anwendung von Ein- oder Zweiphasenpräparaten kommt es nach Therapieende im allgemeinen innerhalb von 2 - 5 Tagen zu einer häufig in der Stärke reduzierten Abbruchblutung mit einer Dauer von etwa 2 - 5 Tagen. Unter einer Dauertherapie mit niedrigen Gestagendosen kommt es vergleichsweise häufig zu Spottings und Durchbruchsblutungen mit einer Dauer bis zu 1o Tagen. In vielen Fällen kommt es bei der zyklusgerechten Abbruchblutung zur verlängerten Blutung. Bei Depotantikonzeptiva wirkt es störend, daß der Menstruationsrhythmus vollkommen unregelmäßig ist. Häufig kommt es auch zu therapeutisch schlecht zu beeinflussenden Zwischenblutungen (3, 12, 17, 34, 35, 36).

Vaskuläre Nebenerscheinungen

Seit dem Bericht von JORDAN (1961) über das Auftreten einer doppelseitigen,durch Röntgenaufnahmen und EKG objektivierten Lungenembolie unter der Therapie von Ovulationshemmern versucht man nun in Erfahrung zu bringen, inwieweit Ovulationshemmer thromboembolische Gefäßerkrankungen mit ihren Folgeerscheinungen begünstigen. Unter der Therapie mit Ovulationshemmern konnte in verschiedenen Fällen eine Hypertension festgestellt werden. Nach Absetzen der Medikation trat jedoch eine Normalisierung des Blutdruckes ein. Der Effekt war durch erneutes Verabreichen von Ovulationshemmern und erneutes Absetzen reproduzierbar. Es mag daraus der Schluß gezogen werden, daß bei einigen Hypertensionsformen Ovulationshemmer einen ungünstigen Einfluß ausüben, möglicherweise über das Renin-Angiotensin-System. Ob Ovulationshemmer jedoch bei normotensiven Patientinnen eine Blutdrucksteigerung hervorrufen können, muß unbeantwortet bleiben. Die Synthese von Fibrinogen sowie der Gerinnungsfaktoren I, VIII, IX und X können durch Östrogene erhöht werden. Mitunter findet sich auch eine Erhöhung der die Fibrinolyse hemmenden Enzyme. Diese Veränderungen können zusammen mit präexistenten Gefäßschäden eine Rolle beim Zustandekommen von thromboembolischen Komplikationen spielen.

Lungenembolien bei Frauen unter Therapie gehen überwiegend von zu spät oder nicht erkannten Bein- oder Beckenvenenthrom-

bosen aus. Eine Bevorzugung bestimmter Altersgruppen oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen läßt sich nicht erkennen. Auch sprechen die Berichte nicht über eine Erhöhung der Thromboembolierorbilität nach Langzeitbehandlungen. Jedoch kann diesen Einzelberichten aus 1o Jahren, sowie den Ergebnissen von 8 breit angelegten retrospektiven statistischen Erhebungen entnommen werden, daß bei Frauen, welche thromboembolische Erkrankungen (obliterierende Thrombosen subfascialer Venen und Lungenembolien) überstanden haben, die Verabreichung von hormonellen Ovulationshemmern als kontraindiziert anzusehen ist.

ATKINSON u. Mitarb. berichten über 6 Fälle von thrombotischen Verschlüssen der Jugular- beziehungsweise der Vertebralvenen und der venösen Blutleiter im Gehirn. Der kasuistische Zusammenhang zwischen Ovulationshemmern und Thrombosebereitschaft könne darin gesehen werden, daß es bei einzelnen Kombinationspräparaten zu einer Verlangsamung des venösen Blutabflusses aus dem Gehirn kommen kann. Auch liegen Berichte von ausgedehnter Sinusthrombose vor, jedoch häufiger Verschlüsse der Arteria carotis interna, seltener der Arteria vertebralis. Arterielle Coronarthrombosen und Herzinfarkte bei jungen Frauen, welche Ovulationshemmer eingenommen haben, wurden erstmals 1965 berichtet. Jedoch ist aus den Analysen von Fällen von Coronartod junger Frauen nicht zu erkennen, ob ein kausaler Zusammenhang oder nur ein zeitliches Zusammentreffen von

Herzinfarkt und hormoneller Kontrazeption besteht. Multiple, periphere und arterielle Thrombosen treten bei herzgesunden Frauen im geschlechtsreifen Alter ohne thrombophile Diathese ausgesprochen selten auf. Die aufgetretenen Thromboembolien ohne ersichtliche Ursachen sind bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, in Einzelfällen auf die vorausgegangene Medikation bezogen worden.

INMANN u. Mitarb. haben 1968 334 Todesfälle bei Frauen zwischen 2o und 44 Jahren analysiert. Dabei entfielen auf Lungenembolie oder Pulmonararterienthrombose als Todesursache 95 Fälle, auf Coronarthrombose beziehungsweise Herzinfarkt 2o9 Fälle und auf Cerebralgefäßverschlüsse 3o Fälle. Der zeitliche Zusammenhang der Einnahme von Ovulationshemmern mit den Todesfällen an Lungenembolie oder Cerebralgefäßverschlüssen war auffallend hoch. Bei coronarverschlußbedingten Todesfällen war der zeitliche Zusammenhang nicht signifikant. Auch VESSEY u. Mitarb. sind der Ansicht, daß orale Kontrazeptiva sehr wohl einer der Gründe für eine venöse, beziehungsweise cerebrale Thrombose sein können, während auf der anderen Seite die Coronarthrombose durch orale Kontrazeptiva nicht beeinflußt werden soll.

Welche Komponenten der Ovulationshemmer nun thrombosebegünstigende Wirkung haben, versuchte SARTWELL u. Mitarb.

zu erfahren. Gemäß diesen Untersuchungen stellt das Zweiphasenpräparat ein höheres Thromboserisiko dar als Kombinationspräparate, was allerdings britische und skandinavische Untersucher nicht bestätigen konnten. GRANT konnte darlegen, daß venös verursachte Beinbeschwerden (Distensionsschmerz, nächtliche Wadenkrämpfe) und damit mögliche Ursachen einer auftretenden Thrombose von der Konzentration der Östrogenkomponente in Ovulationshemmern abhängig sind. INMAN u. Mitarb. haben in 92o Fallberichten eine positive Korrelation zwischen der Quantität des Östrogens und der Morbidität an Lungenembolie, Thrombose subfascialer Venen, cerebraler und coronarer Gefäßverschlüsse bei jungen Frauen unter Ovulationshemmern ermitteln können. Gleiche Ergebnisse liegen auch aus Schweden und Dänemark vor. Es geht daraus hervor, daß eine kausale Beziehung zu thromboembolischen Komplikationen vor allem mit der Quantität des Östrogenanteiles in Kombinations- und Sequenzpräparaten bestehen und bei Gestagenpräparaten die Qualität (östrogene Potenz) verantwortlich ist. Das Comitte on Safety of Drugs in Großbritannien und die Food and Drug Administration in den USA empfehlen daher eine Zurückhaltung bei Antikonzeptiva mit starker Östrogenkomponente.

Die Erwartungsletalität an Lungenembolie beziehungsweise Cerebralgefäßverschlüssen bei Frauen zwischen 2o und 44 Jahren, die Ovulationshemmer einnehmen, beziffert INMAN

und VESSEY in der Altersgruppe zwischen 2o und 34 Jahren mit 1,3/1oo ooo Frauen, in der Altersgruppe zwischen 35 und 44 Jahren mit 3,5/1oo ooo Frauen, im Gegensatz zur Erwartungsletalität der Frauen, die keinen Ovulationshemmer einnehmen in der Altersgruppe von 2o bis 34 Jahren mit o,2/1oo ooo Frauen, von 35 - 44 Jahren mit o,5/1oo ooo Frauen. Demgegenüber steht die Erwartungsletalität an zum Tode führenden Komplikationen durch Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei gesunden Frauen in der Altersgruppe von 2o bis 34 Jahren bei 22,8/1oo ooo Frauen und in der Altersgruppe von 35 - 44 Jahren bei 67,5/1oo ooo Frauen. Statistische Untersuchungen in Großbritannien, Skandinavien und den USA kommen zu einem ähnlichen Ergebnis, wobei die Erwartungsletalität an thromboembolischen Komplikationen durch die Einnahme der Pille absolut gesehen gering ist im Vergleich zu den möglichen Komplikationen durch Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett, die etwa um das fünfzehnfache höher liegt. Diese Gegenüberstellungen zeigen, daß kein Anlaß besteht, die zur Zeit praktizierte hormonelle Kontrazeption im Bezug auf die vaskulären Nebenerscheinungen als übermäßig gefährlich zu bezeichnen (5, 8, 13, 16, 18, 19, 2o, 21, 22, 23, 33, 4o, 41).

II. THEMASTELLUNG

Die zur Zeit im Handel befindlichen Antikonzeptiva verhindern zwar fast ausnahmslos eine Konzeption, jedoch ist es bis heute noch nicht möglich, unter Therapie alle möglich auftretenden Nebenerscheinungen zu unterbinden. Die Weiterentwicklung der oralen Antikonzeptiva ist deshalb dahin ausgerichtet, Präparate zu schaffen, die wenige dieser Nebenerscheinungen aufkommen lassen.

Die Firma SEARLE, Chikago, entwickelte nun ein Gestagenpräparat mit dem Ziel der Antikonzeption, das möglichst geringe Nebenwirkungen aufweisen soll. Die nachstehenden Untersuchungen sind darauf ausgerichtet, den Einfluß dieses Präparates auf die Gesamtgonadotropinausschüttung der Hypophyse bei Postmenopausenfrauen zu ermitteln und bei Frauen in der Geschlechtsreife etwaige Veränderungen in der Konzentration der Steroidhormone (Gesamtöstrogene, 17-Ketosteroide und 17-Hydroxyketole) im Plasma unter Therapie festzustellen.

III. ERFAHRUNGEN DER HERSTELLERFIRMA

SC 19198 ist ein Gestagenpräparat folgender chemischer Struktur:

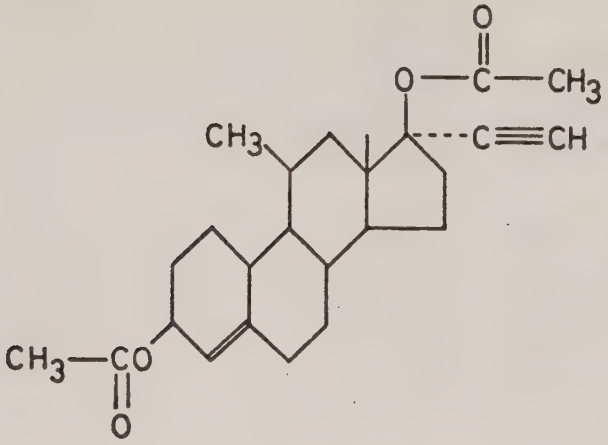

Abb. 1:

11 ß-Methyl- 17α Äthinyl - Δ^4 - oestren - 3 ß, 17 ß - diol - 3 ß, 17 ß - diacetat = 11 ß - Methyl-Ethynodioldiacetat

Der Schmelzpunkt der kristallinen Substanz liegt zwischen 144 - 152° C; sie ist wasserunlöslich, in Aceton, Dimethylsulfoxid und pflanzlichen Ölen ist sie löslich.

Von der Herstellerfirma SEARLE, Chikago, wurden Versuche im Bezug auf die biologischen Eigenschaften von SC 19198 mit folgenden Ergebnissen durchgeführt:

1. Wirkung auf die Decidua

Unreife, weibliche Kaninchen wurden über einen Zeitraum von 6 Tagen mit Östradiol vorbehandelt. Nach anschließender subcutaner Injektion des Präparates während einer Dauer von 8 Tagen kam es zur Ausbildung von Deciduazellen. Die Aktivität war 2 - 5 mal stärker als vergleichsweise bei Anwendung von Ethinodioldiacetat.

2. Progestagenaktivität

Zur Bestimmung der Progestagenaktivität benutzte man die Carboanhydrasekonzentration im Uterus als Parameter. Subcutan appliziert ist die Wirkung von SC 19198 gegenüber Progesteron um das 25fache gesteigert. Bei buccaler Applikation liegt die Wirkdosis bei o,oo5 mg gegenüber der s.c. Wirkdosis von o,oo2 mg.

3. Östrogenaktivität

Als Index der Östrogenaktivität dienten

a) der Maus-Uterus-Gewichtsanstieg bei infantilen Mäusen: Dieser beträgt 1,2 % der Östrogen-Aktivität bei s.c. Applikation. Bei buccaler Anwendung zeigt sich nur eine o,83 % Aktivität gegenüber Östrogenen, s.c. appliziert.

b) die Verhornung der Vaginalzellen bei kastrierten Ratten: Das Präparat erreicht nur 1o % der Wirksamkeit von Östrogenen.

4. Antiöstrogener Effekt

Als Kriterium für die antiöstrogene Wirksamkeit wurde der Unterschied des Uterusgewichtes herangezogen zwischen einer Gruppe von Tieren, die mit Östron behandelt wurden und einer zweiten Gruppe, denen Östron und das Präparat verabreicht wurden. Die Testsubstanz erwies sich 15mal wirksamer als Progesteron.

5. Antigestagen-Aktivität

Gegenüber Östron lag die Wirkung des Präparates bei o,1 %. Dieser geringe Wirkungsgrad wurde auf die östrogene Potenz der Substanz zurückgeführt.

6. Gonadotropinhemmung

a) nach Semikastration zeigte sich die Testsubstanz 12mal wirksamer als Östron.
b) nach Kastration wurde durch SC 19198 der Gehalt an gonadotropen Hormonen in der Hypophyse deutlich herabgesetzt

und zwar für FSH und LH wesentlich stärker ausgeprägt als bei Anwendung von Östron.

7. Fertilitätshemmung (post ovulatorisch)

Die Fertilitätshemmung betrug bei Untersuchungen an der Ratte 10 % der Hemmung, die durch Gabe von Östron hervorgerufen wurde. Um eine Fertilitätshemmung auszulösen, bedurfte es 0,5 mg/die des Präparates gegenüber 0,02 mg/die an Östron.

8. Tubulärer Transport

Unter der Einwirkung des Präparates kam es bei der Ratte zur Motilitätssteigerung der Tuben, ohne daß jedoch morphologische Veränderungen des Tubenepithels zu erkennen waren.

9. Fertilitätshemmung beim Kaninchen nach Insemination

Bei einer Dosierung des Präparates von 0,01 mg waren keine Wirkungen auf die Fertilität zu erkennen. Bei einer Dosierung von 0,1 mg zeigte sich eine signifikante Verminderung der gewonnenen Eier, der Eitransport durch die Tube und den Uterus war beschleunigt.

10. Androgen-myotropisch anabole Wirkung

Zur Bestimmung der androgen-myotropisch anabolen Aktivität registriert man den Gewichtsanstieg des ventralen Prostata-Lappens, beziehungsweise des levator ani nach Gabe des Präparates im Vergleich zu Testosteron-Propionat. Der Gewichtsunterschied bei der Samenblase war nicht zur Untersuchung heranzuziehen, da auch bei Östrogengaben ein Gewichtsanstieg derselben zu verzeichnen ist.

Der Gewichtsanstieg des ventralen Prostatalappens betrug unter dem Einfluß des Präparates 3 - 4 % gegenüber der Testosteron-Propionat-Wirksamkeit. Dieser Gewichtsanstieg ist so gering, daß man ihn nicht als signifikant betrachten kann.

11. Anti-Androgene Wirkung

Eine anti-androgene Wirkung des Präparates war nicht festzustellen, da eine Hemmung der Wirkung des Testosteron-Propionates auf Samenblase und ventralen Prostatalappen nicht zu verzeichnen war.

12. Entzündungshemmende Wirkung

Bei einer Ratte wurde 1 Stunde nach s.c. oder p.o. Gabe des Präparates durch Injektion eines Immunglobulins ein

Fußödem hervorgerufen. Die Messung des Durchmessers des Ödems und der Rötung ließ nicht auf eine Glukocorticoid-Aktivität schließen. Auf die Granulombildung nach einer Baumwollimplantation bei einer adrenalektomierten Ratte war die Wirkung ebenfalls negativ. Auf eine durch Applikation getöteter Bakterien hervorgerufenen Gelenkschwellungen übte das Präparat keine positive Wirkung aus.

13. Leberfunktion

Bei Untersuchungen am Kaninchen kam es unter Therapie nicht zur Retention der BSP. Durch Einnahme des Präparates war im Glykogengehalt der Leber keine Veränderung festzustellen.

IV. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

Um die gonadotrope Wirkung des Präparates SC 19198 klinisch untersuchen zu können, haben wir drei Patientinnen in der Postmenopause im Alter von 47 bis 56 Jahren je 2o Tabletten mit einer Dosierung von o,5 mg verabreicht. Bei einer zweiten Gruppe von Postmenopausenfrauen der gleichen Altersstufe haben wir ebenfalls das Präparat über 2o Tage mit einer Dosierung von o,1 mg angewandt. Vor Beginn und nach Abschluß dieser Therapie wurde bei den Patientinnen jeweils ein 24-Stunden-Urin zur Bestimmung der Gesamtgonadotropine im Harn gesammelt.

Um die Östrogenaktivität und die Beeinflussung der Hormonproduktion der Nebennierenrinde unter Therapie untersuchen zu können, wurde zwei geschlechtsreifen Frauen im Alter von 19 und 25 Jahren an 28 Tagen, beginnend am 1. Blutungstag, das Präparat in einer Dosierung von o,1 mg der ersten und o,2 mg der zweiten Probandin verabreicht. Die Konzentrationen der Östrogene, der 17-Ketosteroide und 17-Hydroxyketole im Plasma unter Therapie wurden ermittelt durch Analysen des Plasmas während des 3., 6., 8., 1o., 11., 12., 13., 14., 15., 16., 17., 18., 2o., 22., 25. und 28. Zyklustages. Um vergleichende Auswertungen der Hormonkonzentrationen unter und ohne Therapie zu gewinnen, wurden bei den Probandinnen Plasmaanalysen in einem Leerzyklus zu den korrespondierenden Zyklustagen des Behandlungszyklus vorgenommen.

Hormonanalysen

1. Gesamtgonadotropinbestimmung im Harn (2,4,3o,31,32)

Bei der Bestimmung der Gesamtgonadotropine wird der 24-Stunden-Urin mit konzentrierter Essigsäure auf pH 4,o eingestellt und mit 1 % der Urinmenge 1 Molaren Citrapuffers (55,1 Teile Dinatriumcitrat o,1 molar plus 44,9 Teile HCl o,1 n) versetzt.
Dieser Urin läuft kontinuierlich (ca. 4 ml/min) durch eine Glassäule, die 4 % der Urinmenge an Permutit enthält. Die Säule wird mit Preßluft getrocknet, der Urin verworfen. Die Eluierung der Gonadotropine aus dem Permutit erfolgt mit 2oo ml Ammoniumacetat in absolutem Äthanol. Diese Lösung wird mit Aceton auf 6oo ml aufgefüllt und 24 Std. bei 4o° C aufbewahrt. Danach zentrifugiert man die Lösung, gießt den Überstand ab und wäscht mit Aceton und Äther nach. Nach Trocknung des Rückstandes im Exsikkator gibt man 5 ml physiologische NaCl-Lösung zu, bewahrt die Lösung 24 Std. bei 4° C auf, zentrifugiert anschließend ab und wäscht zweimal mit je 5 ml physiologischer NaCl nach. Je o,5 ml des Extraktes werden auf drei aufeinanderfolgenden Tagen je 4 infantilen weißen weiblichen Mäusen subcutan injiziert. Kontrolltiere erhalten gleiche Mengen physiologischer NaCl. Am 4. Tage werden den in Äther getöteten Mäusen die Uteri entnommen und diese in Bouinscher Lösung (5 Teile Formalin 3o %ig, 1 Teil konzentrierter Essigsäure, 15 Teile Pi-

krinsäure 1,2 %ig) fixiert. Das Uterusgewicht wird ermittelt und die Differenz zu den Uteri-Gewichten der Kontrolltiere festgestellt.

Die Ausrechnung der Maus-Uterus-Einheit

$$\frac{\text{Uterusgewicht (Testtiere) - Uterusgewicht (Kontrolltiere)}}{\text{Uterusgewicht (Kontrolltiere)}} \times \text{Verdünnungsfaktor}$$

= MUE (Maus-Uterus-Einheit)

Die Bestimmung der HMG-Einheiten aus den Maus-Uterus-Einheiten erfolgt anhand einer Eichkurve.

2. Die modifizierte Bestimmung der 17-Hydroxyketole im Plasma (24)(KORNEL)

Die Extraktion der freien Steroide aus 6 - 1o ml Plasma erfolgt durch dreimaliges Ausschütteln mit je 1o ml eiskaltem Dichlormethan. Das Restplasma dient zur Bestimmung der 17-Ketosteroide.

Man reinigt die organische Phase mit 5 ml o,1 N Natronlauge, wäscht zweimal mit 5 ml H_2O nach und trocknet sie anschliessend im Wasserbad bei 4o° C im Luftstrom. Die abgesaugte Na-

tronlauge und das erste Waschwasser wird zur Bestimmung der Östrogene weiterverwendet.

Man nimmt den Trockenrückstand in 3 ml Benzol auf, schüttelt mit 3 x je 6 ml Wasser und verwirft die organische Phase. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Methylenchlorid trocknet man über wasserfreiem Natriumsulfat und dampft erneut ein.

Nach Lösung des Trockenrückstandes in o,25 ml Äthanol absolut p.a. und Zugabe von 3 ml Dichlormethan erfolgt die Extraktion der 17-Hydroxyketole mit Hilfe von 3 ml einer Lösung von 1oo ml 62 %iger Schwefelsäure, die 65 mg Phenylhydrazinhydrochlorid enthält (Porter-Silber-Reagenz). Nach 2o Sekunden kräftigem Schütteln (Incubation des Gemisches 3o Minuten bei Zimmertemperatur) wird 5 Minuten zentrifugiert und die Methylenchloridschicht abgesaugt.

Die Säureschicht bebrütet man 4o Minuten bei 6o° C unter Lichtausschluß im Wasserbad, kühlt und mißt das Ganze bei 4o5 mμ gegen 62 %ige Schwefelsäure als Leerwert im Eppendorf-Photometer. Die Berechnung erfolgt anhand von Testwerten von je 1 und 5 μg Hydrocortison, die wie die Proben behandelt werden.

3. Die Bestimmung der 17-Ketosteroide (38) (TREIBER)

Das nach Extraktion der freien Steroide verbliebene Restplasma wird mit 5 Volumen Methanol-Chloroform (1 : 1) ausgefällt, abfiltriert und im Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht. Den Trockenrückstand löst man in 1 %iger Perchlorsäure in Diäthyl-Äther und bebrütet 2 Tage bei 4o° C (Solvolyse). Anschliessend erfolgt die Reinigung des Äthers mit 5 ml 1 N Natronlauge, dann mit Wasser. Die abgesaugte Natronlauge und das erste Waschwasser werden zur Bestimmung der phenolischen Steroide weiterverwendet.

Der Trockenrückstand wird mit o,1 ml o,o2 %igem 2,4-Dinitrophenylhydrazin im Äthylacetat erneut zur Trockne gebracht und anschließend in 1 ml o,o3 %iger Trichloressigsäure in absolutem Benzol 3o Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert und erneut eingedampft. Man überführt den Trockenrückstand mit wenig Chloroform auf Kieselgel-G-Platten und trägt zu beiden Seiten je 5 µg DHEA-, Äthiocholanolon- und Androsteron-DNP- hydrazon als Test auf. Nun erfolgt die Entwicklung des Chromatogramms im Lösungsmittelsystem Chloroform-Dioxan 94 : 6. Die den Testsubstanzen entsprechenden Fraktionen werden abgetragen, zweimal mit je 5 ml Chloroform eluiert, zur Trockne gebracht und anschließend in 3 ml Chloroform aufgenommen. Die Messung erfolgt im ZEISS-Spektralphotometer bei 4o5, 37o und 335 mµ.

4. Die Bestimmung der Gesamtöstrogene (24) (ITTRICH)

Die aus der Bestimmung der 17-Hydroxyketole und der 17-Ketosteroide verbliebene Natronlauge mit jeweils erstem Waschwasser wird mit Salzsäure neutralisiert und mit $NaHCO_3$ auf pH 7 eingestellt. Die Extraktion der Östrogene erfolgt mit 3 x 2 Volumen Diäthyl-Äther. Der Ätherextrakt wird mit 1 ml 2 %igem Hydrochinon in absolutem Äthanol eingedampft, der Trockenrückstand 4o Minuten in 64 %iger Schwefelsäure gekocht, dann im Eisbad gekühlt, mit 1,5 ml H_2O verdünnt und mit 2 ml 2 %igem p-Nitrophenol versetzt. Nach 2o Sekunden Schütteln zentrifugiert man und mißt die Transmission der organischen Phase im Eppendorf-Photometer mit Fluoreszenszusatz (Primärfilter 546 mm Hg, Sekundärfilter 56o - 3 ooo mm Hg).

V. ERGEBNISSE

A. Gesamtgonadotropine

Die Bestimmung der Gesamtgonadotropine erfolgte an Probandinnen in der Postmenopause, wie vorher beschrieben. Die Ergebnisse sind in Maus-Uterus-Einheiten angegeben und aus der nachfolgenden Aufstellung zu ersehen.

Tabelle I: Gonadotropinausscheidung der Probandinnen unter der Medikation von o,5 mg SC 19198

MUE, aufbereiteter Harn konzentriert

	Alter	vor Therapie I	nach Therapie II	I - II = X
Fall 1	56 J.	58,oo	47,6	1o,4o
Fall 2	5o J.	48,oo	42,8	5,2o
Fall 3	47 J.	45,7o	44,o	1,7o
Mittelwert		5o,56	44,8	

Tabelle II: Gonadotropinausscheidung der Probandinnen unter der Medikation von 0,1 mg HC 13108

MWE, aufgearbeiteter Harn konzentriert

	Alter	vor Therapie I	nach Therapie II	I - II = X
Fall 4	59 J.	36,08	26,9	9,18
Fall 5	56 J.	46,8o	18,6	28,2o
Fall 6	55 J.	21,oo	19,7	1,3o
Mittelwert		34,62	21,7	

Die durchschnittliche Differenz $\bar{x}$ der paarweise angeordneten Meßwerte aus Tabelle I und II beträgt 9,33 gemäß der Gleichung:

$$\bar{x} = \frac{S(x)}{n}$$

S (x) = Summe der Paardifferenzen

n = Anzahl der untersuchten Probandinnen

Die angegebene Standardabweichung s = ± 3,35 ist nach der Gleichung:

$$s = \sqrt{\frac{S\,(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

errechnet.

Aus der Gleichung:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

ergibt sich der mittlere Fehler von ± 1,37.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist den "GEIGY-Tabellen" entnommen gemäß dem t-Wert:

$$t = \frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}}$$

Unter der Therapie von SC 19198 (o,1 mg und o,5 mg) nimmt die Gesamtgonadotropinausscheidung um 9,33 ± 3,35 MUE ab. Diese Differenz ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als o,1 % signifikant ($p < o,ool$).

B. Östrogene

Die Bestimmung der Gesamtöstrogene im Plasma erfolgte, wie beschrieben, nach dem modifizierten Verfahren von ITTRICH (24).

Die Ergebnisse sind in µg/100 ml angegeben.

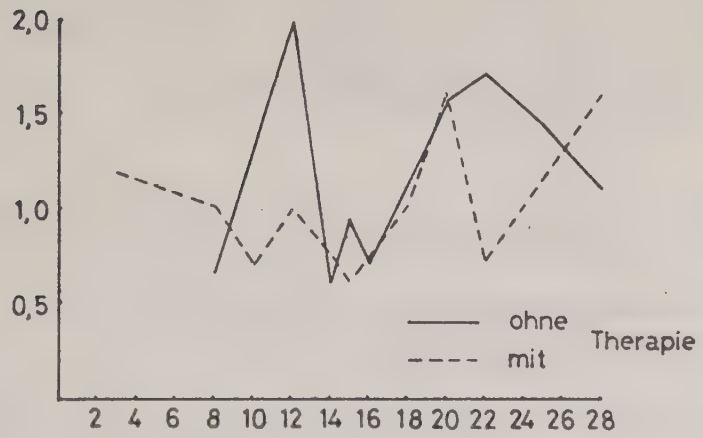

Abb. 2: Östrogenkonzentration im Plasma ohne (——) und unter Therapie (---) von SC 19198 mit einer Wirkungsdosis von 0,1 mg.

Der Leerzyklus zeigt einen typischen Mid-Cycle-Peak und einen erneuten Konzentrationsanstieg, etwas abgeschwächter als der Mid-Cycle-Peak gegen Ende der 2. Zyklushälfte. Dagegen ist im Behandlungszyklus kein Mid-Cycle-Peak zu beobachten, wohl aber ein Konzentrationsanstieg, entsprechend dem des Leerzyklus, in der Mitte der 2. Zyklushälfte.

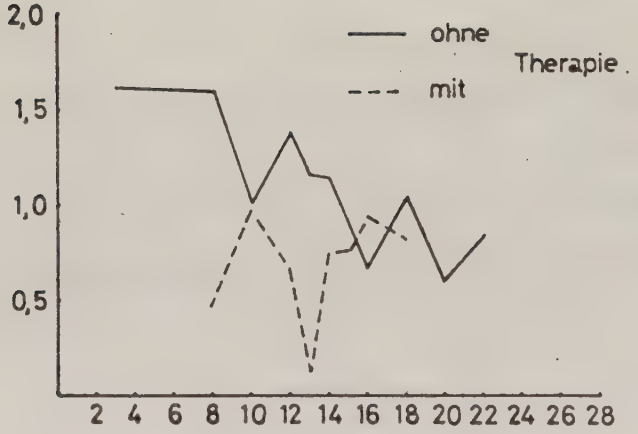

Abb. 3: Östrogenkonzentration im Plasma ohne (——) und unter Therapie (---) von SC 19198 mit einer Wirkungsdosis von o,2 mg.

Im Leerzyklus sind drei Peaks zu beobachten: eine anfänglich hohe Konzentration, ein Mid-Cycle Peak und ein dritter, etwas abgeschwächter Peak in der Mitte der 2. Zyklushälfte. Der Behandlungszyklus zeigt dagegen nur einen Mid-Cycle-Peak und einen zweiten Peak, dem des dritten des Leerzyklus entsprechenden. Die Östrogenkonzentration im Behandlungszyklus bleibt gegenüber der des Leerzyklus generell erniedrigt.

Die Bestimmung der 17-Ketosteroide nach [illegible] et al. läßt folgende Schaubilder erkennen:

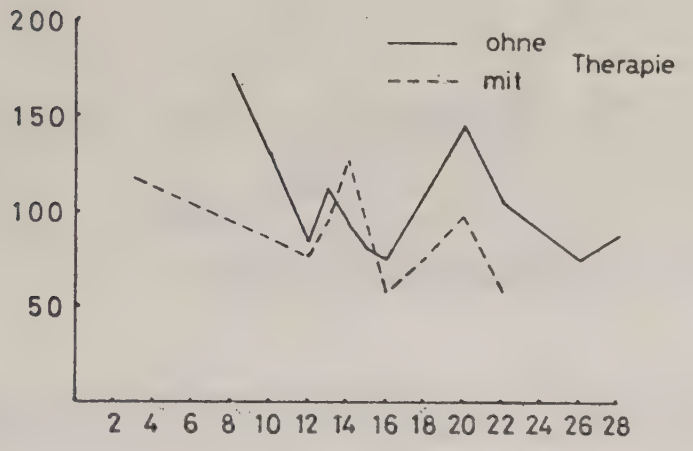

Abb. 4: 17-Ketosteroidkonzentration im Plasma ohne (——) und unter Therapie (---) von 0,1 mg SC 19198.

Der Vergleich zwischen Leer- und Behandlungszyklus läßt keine signifikanten Konzentrationsunterschiede erkennen. Die auftretenden Schwankungen bewegen sich für beide Kurven im Bereich der Norm.

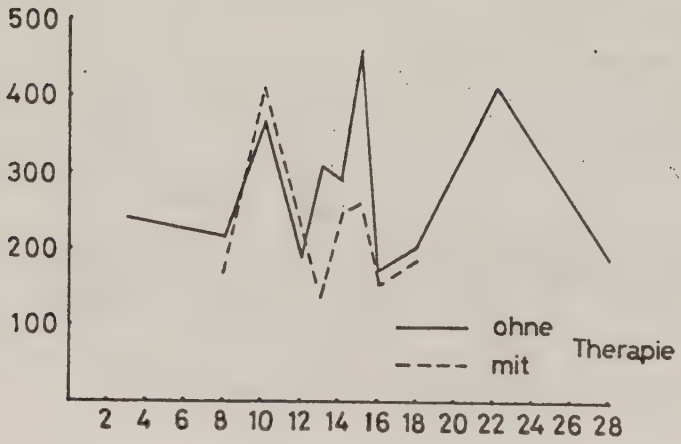

Abb. 5: 17-Ketosteroidkonzentrationen im Plasma ohne (——) und unter Therapie (---) von o,2 mg SC 19198.

Auch unter der Medikation von o,2 mg SC 19198 korrespondieren die 17-Ketosteroidkonzentrationen im Leer- und Behandlungszyklus. Auffallend in der Darstellung sind die teilweise stark erhöhten Spitzen.

Die allgemein erhöhte 17-Ketosteroid-Konzentration der Abbildung 5 gegenüber 4 ist wohl auf die allgemeine hormonale Situation der Probandin zurückzuführen.

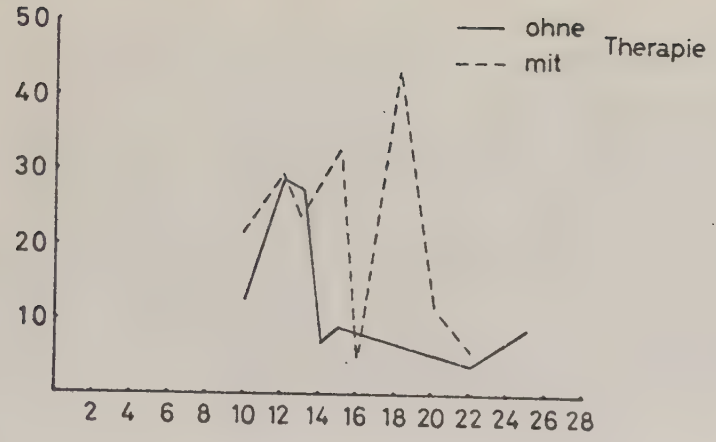

Abb. 6: Die 17-Hydroxyketolkonzentrationen im Plasma ohne (——) und unter Therapie (---) von o,1 mg SC 19198.

Die Schwankungen der Corticoidsteroide zwischen Leer- und Behandlungszyklus liegen in physiologischen Konzentrationsbreiten und lassen keinen Einfluß des Präparates erkennen.

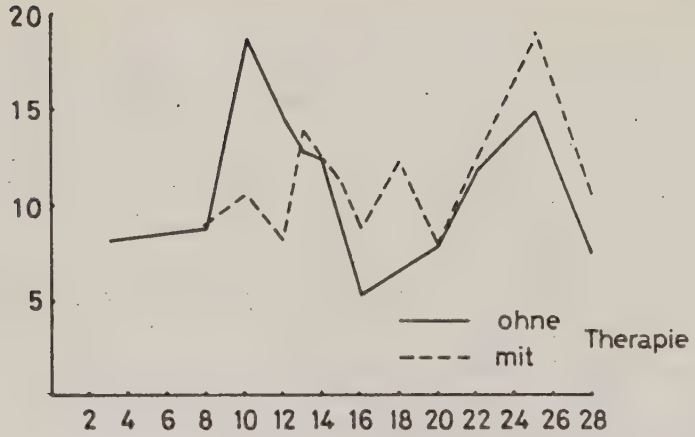

Abb. 7: Die 17-Hydroxyketolkonzentrationen im Plasma ohne (——) und unter Therapie (---) von o,2 mg SC 19198.

Den Konzentrationsänderungen des Leerzyklus folgen die des Behandlungszyklus ohne signifikante Abweichungen. Die generelle Konzentrationserhöhung gegenüber dem Kurvenverlauf unter der Medikation vnn o,1 mg SC 19198 ist ebenfalls auf die allgemeine hormonale Situation der Probandin zurückzuführen.

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Nach Angaben der Herstellerfirma soll das Präparat SC 19198 ein 11-methyliertes Derivat des bekannten Gestagens Ethinodioldiacetat (ebenfalls von Firma SEARLE hergestellt) eine antigonadotrope Wirkung entfalten. Um einen derartigen Effekt am Menschen nachzuprüfen, bieten sich unterschiedliche methodische Prüfungen an. In der Geschlechtsreife werden bei Frauen heute im allgemeinen radioimmunologische Untersuchungen über FSH und LH im Serum durchgeführt. Diese Untersuchungsart ist methodisch und apparativ so aufwendig, daß sie nicht zu jeder Gelegenheit durchgeführt werden kann. Zur Orientierung bietet sich aber eine andere Möglichkeit an, nämlich die Bestimmung von Gesamtgonadotropinen im Harn bei Frauen in der Postmenopause. Die Postmenopause mit einer durchschnittlichen Dauer von etwa 6 Jahren ist der zweite Abschnitt des Klimakteriums, der Übergangsphase von der vollen Geschlechtsreife bis zum Senium. Ihr voraus geht das Stadium der Praemenopause, beginnend mit etwa 49 bis 5o Jahren über einen Zeitraum von ebenfalls etwa 6 Jahren. In der Postmenopause verstärkt sich das in der Praemenopause nur allmähliche Nachlassen der Östrogenproduktion. Dagegen erreicht die reaktive Gonadotropin-Sekretion Maximalwerte. Gegen Ende dieser Phase sinkt die Gonadotropinausscheidung jedoch wieder ab, um langsam in das allgemein hypohormonale Stadium des Seniums überzuleiten. Die erhöhten Gonadotropinwerte lassen sich durch antigona-

dotrope Steroide, wie z.B. Östrogen senken.

Auch im vorliegenden Falle wurde der Einfluß des Versuchspräparates auf die Gonadotropinausscheidung bei Postmenopausenfrauen untersucht,und wie die Tabellen I und II zeigen, läßt sich eine Verminderung dieser Werte der Gonadotropinausscheidung statistisch signifikant nachweisen. Die relativ große Schwankungsbreite der Gonadotropinwerte vor und unter Therapie entspricht den bisherigen,diesbezüglichen Erfahrungen (28). Prüfungen in den Paardifferenzen im t-Test bringen jedoch, trotz der hohen Streubreite mit $p = < o,ool$,ein hochsignifikantes Ergebnis.

Ob das genannte Gestagen allerdings eine kontrazeptive Wirkung in der Geschlechtsreife über eine Gonadotropinhemmung entwickelt, kann aus diesen Postmenopausenversuchen nicht direkt abgeleitet werden. Vielmehr müssen in diesem Zusammenhang die oben erwähnten radioimmunologischen Untersuchungen im Serum über FSH und LH durchgeführt werden. Im ursprünglichen Konzept der Untersuchungsmethoden über dieses Präparat war eine derartige Untersuchungsreihe ebenfalls vorgesehen. Aus organisatorischen Gründen wurden die Analysen aber von verschiedenen Laboratorien durchgeführt und liegen zum Teil noch nicht vollständig vor. Das Konzept sah ursprünglich folgendes vor: Zytologische und histologische Untersuchungen, funktionelle Zervixdiagnostik, tägliche Bestimmung des Serum-

FSH und Serum-LH und des Serum-Progesterons, Beobachtungen über SGOT, SGPT, Gesamt-Bilirubin, alkalische Phosphatase, Mirkosomenelektrophorese, Blutbild, Nüchternblutzucker und Urinanalysen, ferner Überwachung der Basaltemperatur. Durch Kombination des Versuchspräparates mit jeweils o,1 mg Nestranol sollte der Menstruationsverschiebungstest durchgeführt werden (14).

Indirekte Hinweise auf eine mögliche kontrazeptive Wirkung können unter anderem aus dem Verlauf der Plasmakonzentrationen an Östrogenen in der Geschlechtsreife gezogen werden. Eine Abänderung des charakteristischen, ovulatorischen Zyklusverlaufes der Östrogenkonzentrationen während eines Zyklus, vor allem aber das Fehlen eines Mid-Cycle-Peaks, kann für eine Gonadotropinhemmung sprechen, wie es in etwa im Fall I der 2. Untersuchungsreihe auftritt. Wesentlich hierbei wäre allerdings eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Fall II zum Beispiel zeigt aufgrund des relativ uncharakteristischen Verlaufs diese Veränderung unter Therapie nicht so deutlich. Letztlich wäre jedoch ein möglicher kontrazeptiver Effekt dieses Steroids allein oder in Kombination mit gegebenenfalls Östrogenen nur anhand einer größeren klinisch-experimentellen Untersuchungsreihe an fertilen Frauen möglich, wobei man sich tunlichst Frauen bedient, bei denen eine Schwangerschaft kein unüberwindliches Risiko darstellt, falls es zu Versagern kommt. In derartig klinisch-experimentellen Untersuchungszyklen müßten dann auch kli-

nisch-chemische Laborwerte erfaßt werden, um Nebenwirkungen außerhalb des genitalen Bereiches in Form von Blutungsstörungen, auch im Gesamtmetabolismus zu erfassen. Als eine Sonderform der Nebenwirkungen hat ein möglicher Einfluß auf die Nebennierenrindenaktivität zu gelten. Aus den vorliegenden Ergebnissen, die in den Abbildungen 4 - 7 dargestellt sind, zeigen sich anhand der Plasmakurven keine Unterschiede zu den unbehandelten Kontrollzyklen, auch nicht wie in Fall II, wenn die 17-Ketosteroide bereits im Kontrollzyklus etwas über der Norm liegen. Auch diese Untersuchungen können lediglich als orientierend gelten, da differenziertere Untersuchungen manchmal doch eine latente Einflußnahme offenbaren, wie das zum Beispiel für Kombinationspräparate aus der Reihe der Ovulationshemmer im Metopiron-Test oder aber im ACTH-Belastungstest in Erscheinung tritt (9,29).

Abschließend kann gesagt werden, daß das genannte Präparat einen antigonadotropen Effekt bei Postmenopausenfrauen entfaltet, der möglicherweise auch in der Geschlechtsreife vorhanden ist, wie der Verlauf der Östrogenkonzentration im Plasma aufweist. Weitergehende Schlüsse lassen sich aus dieser vorläufigen Studie nicht ziehen und bleiben weiteren Untersuchungen, beziehungsweise den oben dargestellten Vorhaben überlassen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 6 Patientinnen in der Postmenopause und bei 2 Patientinnen in der Geschlechtsreife wurden die Auswirkungen des 11-methylierten Derivates des Äthinodioldiacetats (Versuchspräparat SC 19198 der Firma SEARLE, Chikago) untersucht.

Aufgrund der Harnuntersuchungen der Postmenopausenfrauen läßt sich eine Hemmung der Gonadotropinsekretion unter Therapie erkennen. Die aufgetretene, relativ hohe Schwankungsbreite der Conadotropinwerte vor und unter Therapie entspricht den bisherigen Erfahrungen über Patientinnen in der Postmenopause. Dieses Ergebnis wird durch Untersuchungen an Patientinnen in der Geschlechtsreife teilweise untermauert, bei denen es unter der Therapie zu einem Absinken der Östrogenkonzentration im Plasma kommt.

Einen Einfluß auf die Nebennierenrindenaktivität scheint das Präparat nicht auszuüben. Nach Untersuchungen an Frauen in der Geschlechtsreife ist kein Einfluß des Präparates auf die Hormonproduktion der Nebennierenrinde (17-Ketosteroide und 17-Hydroxketole) festzustellen. Die Hormonkonzentrationen im Plasma vor Therapie korrespondieren mit denen unter Therapie.

LITERATUR

1. ABRAHAM, G.E., KLAIBER, E.L. u. BROVERMAN D. : Effect of a combination of norethynodrel and Mestranol on plasma luteinizing hormone in normal women. Am.J.Obst. and Gynec. 1o4, 7, 1o38 - 1o42 (1969)

2. ALBERT, A.and DERNER, I. : Contamination of gonadotropin standards. J. clin. Endocr. Metab. 2o, 1411 (196o)

3. ANSARI, A.H. : Quinestrol: A potential contraceptive agent. Fertility and Sterility 2o, 3, 414 - 417 (1969)

4. APOSTOLAKIS, M. : Allgemeines zur quantitativen Bestimmung der Gonadotropine. Ärztl. Lab. 1o, 8o (1964)

5. ATKINSON, E.A., FAIRBRUN, B. and HEATHFIELD, K.W.G. : Intracranial venous thrombosis as complication of oral contraception. Lancet I, 914 (197o)

6. BECK, H.J., SCHLEEBUSCH, H. and CLEVEN, E. : Zur Frage eines Östrogen-Gestagen gesteuerten Glukosegehaltes des Zervixschleimes. Geburtsh. u. Frauenheilk. 12, 1193 - 12oo (1971)

7. BEROVICI, J.P. u. MAUVAIS-JARVIS, P. : Östrogene und Leberfunktion. Presse méd. 78, 1o13 - 1o18 (197o)

8. BÖHNEL, J. u. STACHER, A. : Erhöhte Thrombosebereitschaft durch Ovulationshemmer? Med. Klinik 48, 1951 - 1955 (1965)

9. BOHRIS, J., HEINEN, G., MARTIN, J., OERTEL, G.W., RINDT, W. u. STUPPY, A. : Das Verhalten der hypophysären ACTH-Reserve bei der Behandlung mit Ovulationshemmern. German Med. Monthly XIII, 86 - 9o (1968)

1o. DITTMAR, F.W. u. WEIDL, H. : Die Wirkung von kleinsten Gestagendosen auf den Kohlehydratstoffwechsel. Geburtsh. u. Frauenheilk. 1, 77 (1971)

11. DOMÁNY, Z. : Untersuchung der Glucose-Toleranz während oraler Antikonzeption. Zbl. Gynäk. 94, 191 - 195 (1972)

12. GÖRETZLEHNER, G., KÜHNE, D. u. NEUMANN, H.G. : Klinische Erfahrung mit Quinestrol. Zbl. Gynäk. 14, 466 (1971)

13. GRANT, E.C. : Venous effects of oral contraceptives. Brit. med. J. IV, 73 (1969)

14. GREENBLATT, R.B. : Progestional agents in clinical practice. Medical science, may 1967, 37 - 49

15. HABERMANN, W. : Klinisch, experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen eines Zweiphasenpräparates in der hormonalen Ovulationshemmung. Inauguraldiss. Med. Fak. Homburg/Saar (1968)

16. HALBERSTADT, E., BREHM, H., WÖST, L., LÜTERS, J. u. KOLLMAR, J. : Zur Frage eines erhöhten Thromboserisikos bei Kurz- und Langzeittherapie mit oralen Ovulationshemmern. Med.Welt 13, 8o6 - 813 (1968)

17. HALLER, J. : Ovulationshemmung durch Hormone. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971

18. HUSSLEIN, H. u. GITSCH, E. : Gravidität birgt Thromboembolierate wie orale Kontrazeption über 15 Jahre. Med.Tribune 5, 27, 8 (197o)

19. INMAN, W.H. and VESSEY, M.P. : Investigation of death from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. Brit.med.J. II, 193 (1968)

2o. INMAN, W.H. and VESSEY, M.P. : Oral contraceptives an prophylaxis of thromboembolism. Lancet II, 699 (1969)

21. INMAN, W.H., VESSEY, M.P., WESTERHOLM, B. and ENGELUND, B. : Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. Brit. med. J. I, 2o3 - 2o9 (197o)

22. LARAGH, J.H., SEALEY, J.E. and NEWTON, M.A. : Oral contraceptives, Renin, Aldostorone and high blood pressure. JAMA, 2o1, 12, 918 - 922 (1967)

23. LUDWIG, H. : Ovulationshemmer, Hämostase und Gefäßkomplikationen. Gynäkol. 2, 195 - 211 (197o)

24. OERTEL, G.W. : Chemische Bestimmung von Steroiden im menschlichen Plasma. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1962

25. PINCUS, G., GARCIA, C.R., ROCK, J., PANIAGUY, M., PENDLETON, A., LARAQUE, F., NICOLAS, N., BORNO, R. and : Effectiveness of an oral contraceptive. Science 13o, 81 - 83 (1959)

26. PINCUS, G., ROCK, J., GARCIA, C.R., RICE-WAY, E., PANIAGUA, M. and RODRIGUEZ, J. : Fertility control with oral medication. Amer.Obstet.Gynec. 75, 1333 - 1346 (1958)

27. PLOTZ, E.J. : Nebenwirkung antikonzeptioneller Steroide. Teil 1 Geburtsh. u. Frauenheilk. 3, 198 - 2oo (197o)

28. RINDT, W. : Behandlung des Menopausensyndroms mit Dehydroepiandrosteronsulfat. Anales Universitatis Saraviensis XVIII, 1 (1971)

29. RINDT, W., HEINEN, G. u. OERTEL, G.W. : Ovulationshemmer und ACTH-Reserve. Endokrinologie 57, 3, 358 - 363 (1971)

3o. ROSEMBERG, E. : Urinary gonadotropin excretion measured by the mouse uterine reponse, employing estrone as the standard reference material J.clin.Endocr.Metab. 2o, 36o (196o)

31. ROSEMBERG, E. and ENGEL, J. : Comparative activities of two gonadotropin preparations from the urine of postmenopausal women. J.clin.Endocr.Metab. 21, 1o63 (1961)

32. ROSEMBERG, E. and ENGEL, I. : Comparative activities of urinary gonadotropin preparations from postmenopausal women. J.Clin.Endocr.Metab. 21, 603 (1961)

33. SARTWELL, P.E., MASI, A.T., ARTHES, F.G., GREENE, G.R. and SMITH, H.E. : Thromboembolism an oral contraceptives, an epidemiologic case-control-study. Amer.J.Epidem. 90, 365 - (1969)

34. SCHMITT, R., FETTIG, O. u. HEPP, H. : Die kontinuierliche Verabreichung niedriger Gestagendosen. (Mini-Pille) Geburtsh. u. Frauenheilk. 32, 3, 214 - 220 (1972)

35. SCHNEIDER, W. : Über die Veränderungen des Blutungsrhythmus normal biphasisch zyklierender Frauen, während kontinuierlicher Verabreichung kleiner Gestagendosen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 3, 267 - 278 (1971)

36. SCHREINER, W.E. : Nebenwirkung der medikamentösen Antikonzeption. Schweiz.med.Wschr. 100, 778 (1970)

37. SWERDLOFF, R.S., MISHELL, D.R. and ODELL, W.D. : Oral contraceptives: effect on serum LH and FSH. Clin-Res. 17, 11o (1969)

38. TREIBER, L., RINDT, W. and OERTEL, G.W. : Zur Bestimmung von Ketosteroiden mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. II. Anwendung der Methode bei Plasmaanalysen. Z.klin.Chemie 5, 1o2 - 1o6 (1967)

39. UFER, J. : Hormontherapie in der Frauenheilkunde, Grundlagen und Praxis. Walter de Gruyter, Berlin-New York, 4. Aufl.,1972

4o. VESSEY, M.P. and DOLL, R. : Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. Brit.med.J. II, 199 (1968)

41. VESSEY, M.P. and DOLL, R. : Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. Brit.med.J. II, 651 - 657 (1969)

Herrn Professor Dr. med. H. LIMBURG danke ich für die großzügige Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. W. RINDT für die freundliche Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und die stets hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Fräulein I. HÖFFKEN danke ich für ihre freundliche Unterstützung bei der Fertigung der hormonanalytischen Untersuchungen.

LEBENSLAUF

Am 1o. Oktober 1944 wurde ich als Sohn des Universitätsamtmannes Willi SCHÖNER und seiner Ehefrau Alwine geb. Lukas, in Dillingen/Saar geboren.

Von 195o bis 1954 besuchte ich in Dillingen die Odilienschule, anschließend bis 1961 das dortige Realgymnasium. Nach Abschluß einer Einjährigen Höheren Handelsschule absolvierte ich eine dreijährige kaufmännische Lehre. Während dieser Zeit besuchte ich das Staatliche Abendgymnasium Saarbrücken, an dem ich 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Studium der Zahnmedizin begann ich im Sommersemester 1967 an der Universität des Saarlandes. Ende des Sommersemesters 1968 bestand ich den naturwissenschaftlichen Teil der zahnärztlichen Vorprüfung und im Sommersemester 197o die zahnärztliche Vorprüfung.

Das Staatsexamen der Zahnheilkunde beabsichtige ich nach dem Wintersemester 1972/73 an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg abzulegen.